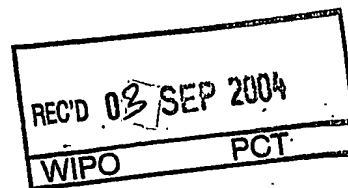


17. 08. 2004



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione industriale N. MI 2003 A 001354 del 02.07.2003

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Li. 22 GIU. 2004

IL FUNZIONARIO

Dr. Paolo GALLOPPO

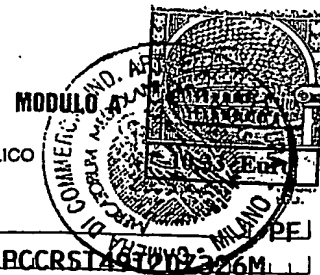
*Paolo Galloppo*

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

# AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ORESTE PICCOLO  
 Residenza SIRTORI (Lecco) codice BCCR5146701326M  
 2) Denominazione ISTITUTO DI CHIMICA BIOMOLECOLARE DEL CNR, sezione di Sassari XX  
 Residenza SASSARI codice 02118311006

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome MARCHI Massimo ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza MARCHI & PARTNERS S.R.L.  
 via Pirelli n. 19 città MILANO cap 20124 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario vedi sopra

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO classe proposta (sez/cl/sci) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

"Sintesi enantioselettiva di composti enantiomericamente arricchiti"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒ SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

1) PICCOLO Oreste 3) MARCHETTI Mauro  
 2) ULGHERI Fausta 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione \_\_\_\_\_

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N es	Doc	Descrizione	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo
1)	<input checked="" type="checkbox"/> <u>PROV</u>	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)	____/____/____
2)	<input checked="" type="checkbox"/> <u>PROV</u>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)	____/____/____
3)	<input checked="" type="checkbox"/> <u>PROV</u>	lettera d'incarico procura o riferimento procura generale	____/____/____
4)	<input checked="" type="checkbox"/> <u>PROV</u>	designazione inventore	____/____/____
5)	<input checked="" type="checkbox"/> <u>PROV</u>	documenti di priorità con traduzione in italiano	____/____/____
6)	<input checked="" type="checkbox"/> <u>PROV</u>	autorizzazioni o atto di cessione	____/____/____
7)	<input checked="" type="checkbox"/> <u>PROV</u>	nominativo completo del richiedente	____/____/____

Importo di versamento totale (euro) Centottantotto/51 (188,51)

COMPILATO IL 01/07/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) (p.p. 1) ORESTE PICCOLO e 2) ISTITUTO DI CHIMICA

CONTINUA SI/NO NO BIOMOLECOLARE DEL CNR, sezione di Sassari - Dr. Massimo MARCHI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO NO

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO codice 15,5

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2003A 001354 Reg. A \_\_\_\_\_

Il giorno DUE del mese di LUGLIO

il richiedente/i sopraindicato/i ha/hanno presentato e me sottoscritto la presente domanda, copelandola

IL RAPPRESENTANTE IL RAPPRESENTANTE INFORMATO DEL CONTENUTO DELLA

1. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE CIRCOLARE N. 423 DEL 01.03.2001, EFFETTUA IL DEPOSITO CON RISERVA

DI LETTERA D'INCARICO.

IL DEPOSITANTE \_\_\_\_\_

IL RAPPRESENTANTE \_\_\_\_\_

L'UFFICIALE ROGANTE \_\_\_\_\_

M. CORTONEST

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M/2003/001354 REG. A

DATA DI DEPOSITO

02072003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

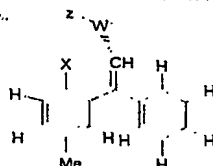
/ /

D. TITOLO

"Sintesi enantioselettiva di composti enantiomericamente arricchiti"

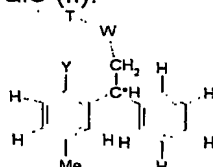
L. RIASSUNTO

Procedimento per preparare un composto di formula (II) enantiomericamente arricchito comprendente l'idrogenazione enantioselettiva di un composto di formula generale (I):



(I)

dove W, X e Z hanno i significati indicati nella descrizione, a dare un composto di formula generale (II):



(II)

dove W, Y, T e C\* hanno i significati indicati nella descrizione, in presenza di un catalizzatore o di un suo adatto precursore a base di Rh, Ru o Ir, avente stato di ossidazione 0, +1 o + 2, e contenente almeno un legando chirale enantiomericamente arricchito.

M. DISEGNO



2003A001354 DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Sintesi enantioselettiva di composti enantiomericamente arricchiti"

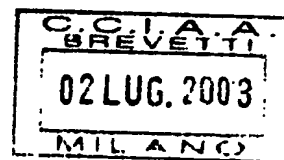
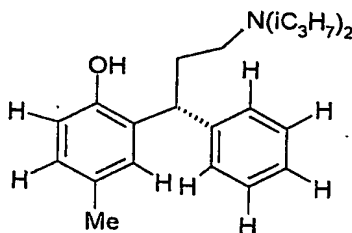
a nome : 1) Oreste Piccolo ; e

2) Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR, sezione di Sassari

\*\*\*\*\*

La presente invenzione riguarda un nuovo procedimento di sintesi di composti enantiomericamente arricchiti.

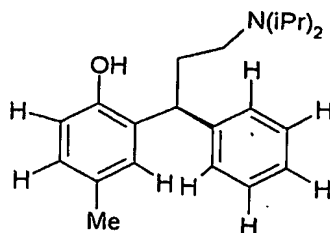
Recentemente è stato lanciato con successo sul mercato mondiale, come farmaco contro l'incontinenza urinaria, la (R)-Tolterodina di formula (T)



(T)

sotto forma di sale con l'acido tartarico.

Inoltre, il documento US-A-6 310 103 descrive il corrispondente enantiomero (S)-Tolterodina di formula (T') ed i suoi sali quali farmaci utili nel trattamento di disordini delle vie urinarie e gastrointestinali.



(T')

I metodi di sintesi per la produzione di (R,S)-Tolterodina, dei suoi enan-

tiomeri e dei corrispondenti sali, descritti dal brevetto EP-A-0 325 571 comprendono numerosi stadi (almeno 6). Alcuni di tali stadi implicano l'uso di reattivi e solventi tossici o pericolosi e forniscono rese spesso modeste. Inoltre, per ottenere l'enantiomero puro, che è il principio farmacologicamente attivo, viene utilizzata una separazione mediante formazione di sali diastereomerici che, per sua natura, può solo dare una resa inferiore al 50%.

L'esperto del ramo si renderà conto che, per ridurre i costi di produzione, sarebbe utile recuperare l'enantiomero (S) mediante ripetute racemizzazioni e separazioni ma, al meglio della nostra conoscenza, un procedimento di questo tipo non risulta essere mai stato descritto. Alternativamente, sarebbe utile trovare un metodo di sintesi capace di condurre ad un prodotto finito già enantiomericamente puro od almeno sostanzialmente arricchito nell'enantiomero desiderato. Apparentemente, questo tema è stato oggetto di intense ricerche.

La domanda di brevetto WO 0149649, equivalente al già citato US-A--6 310 248, descrive una via di sintesi che porta ad un 4-fenil-6-metil-croman-2-one [(II);  $Y + T = O$ ] enantiomericamente arricchito, con un eccesso enantiomerico (e.e.) dell'89%. Secondo tale documento, il cromanone esemplificato avrebbe configurazione assoluta (S) e potrebbe poi essere convertito in Tolterodina enantiomericamente arricchita nell'enantiomero (R) mediante metodi noti. In realtà, secondo i presenti inventori, tale cromanone dovrebbe condurre alla Tolterodina enantiomericamente arricchita nell'enantiomero (S). Si può però ipotizzare che il cambiamento della configurazione assoluta del reattivo chirale usato (per esempio (S)-MeCBS invece dell'(R)-MeCBS) possa portare all'enantiomero (R). Tuttavia, anche questo metodo implica

numerosi stadi e comporta l'uso, quale reattivo chirale, di un boro derivato (MeCBS) costoso e poco adatto per una produzione su scala industriale.

Neppure la sintesi descritta da J. Org. Chem. 63, 8067 (1998) è esente da inconvenienti perché utilizza reattivi difficilmente maneggevoli su larga scala e comporta anche l'impiego di un ausiliario chirale che deve poi essere recuperato e riciclato. Peraltro, in tale articolo si evidenziano le difficoltà insite nella sintesi di Tolterodina o di suoi adatti precursori mediante idrogenazione asimmetrica (pag. 8067, col. sinistra, secondo paragrafo), distogliendo così il tecnico del ramo da questo via di sintesi.

Alcuni dei presenti inventori hanno anche investigato un procedimento di idroformilazione riportato in Org. Process Res. & Developm. 6, 379 (2002); tuttavia questa reazione, che era risultata industrialmente vantaggiosa per produrre il prodotto racemico (R,S)-Tolterodina, nella sintesi enantioselettiva ha fornito risultati assai insoddisfacenti che sono stati confermati anche dai risultati recentemente riportati nella domanda di brevetto WO 0204399. Si ottengono infatti Tolterodina o suoi precursori con un e.e. <10%, con un arricchimento nell'enantiomero desiderato del tutto trascurabile.

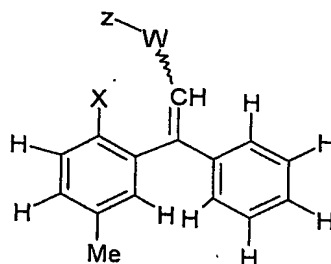
Infine, in un recente articolo [Tetrahedron Letters, 40, 3293 (1999)] è stata descritta una idrogenazione asimmetrica, in presenza di catalizzatori chirali difosfinici di Rh o di Ru, di sali alcalini o di alchilammonio di adatti acidi 3,3-diaril acrilici per ottenere 4-arilcumarine. In tale articolo si sottolinea che si ottengono buoni eccessi enantiomerici (e.e.) solo su particolari substrati opportunamente sostituiti ed in particolari condizioni di reazione.

A sua volta l'idrogenazione asimmetrica di alcoli allilici 3,3-diaril sostituiti descritta in Tetrahedron Asymmetry, 6, 835 (1995) presenta l'inconveniente

di implicare tempi di reazione di diversi giorni e l'uso di pressioni di idrogeno assai elevate. Essa non ha, quindi, alcuna utilità industriale.

Sorprendentemente, i presenti inventori hanno ora trovato una via di sintesi asimmetrica priva dei suddetti inconvenienti e che si basa su una reazione d'idrogenazione in presenza di un catalizzatore a base di Rh, Ru o Ir, avente stato di ossidazione 0, +1 o +2, e contenente almeno un legando chirale.

In un suo aspetto la presente invenzione riguarda quindi un procedimento per preparare un composto di formula (II) enantiomericamente arricchito, caratterizzato dal fatto di comprendere l'idrogenazione enantioselettiva di un composto di formula generale (I):



(I)

dove

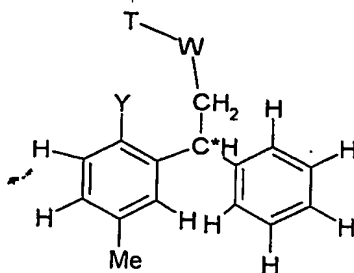
W è un gruppo  $\text{CH}_2$  od un gruppo  $\text{C}=\text{O}$ ;

X è un gruppo idrossi, alcossi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , benzilossi, acilossi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , O-tetraidropiranile, O-tetraidrofurile, un gruppo  $\text{O}^+\text{M}^+$  in cui  $\text{M}^+$  è un catione di un metallo alcalino od un catione  $\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3$  dove  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$ , uguali o diversi tra loro, sono un gruppo alchilico  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalchilico  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o benzilico;

Z, quando W è  $\text{CH}_2$ , è un gruppo idrossi mentre, quando W è  $\text{C}=\text{O}$ , è un gruppo idrossi, alcossi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , benzilossi,  $\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ , un gruppo  $\text{O}^+\text{M}^+$  in cui  $\text{M}^+$  è un catione di un metallo alcalino od un catione  $\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3$  dove  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$ , uguali o diversi tra loro, sono un gruppo alchilico  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalchilico  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o benzilico;

C<sub>8</sub> o benzilico;

a dare un composto di formula generale (II):



(II)

dove

W ha i significati indicati più sopra;

Y ha gli stessi significati indicati più sopra per X;

T ha gli stessi significati indicati più sopra per Z; oppure  
quando W è C=O

Y e T, insieme, sono un atomo di ossigeno; e

C\* indica l'atomo di carbonio chirale enantiomericamente arricchito;  
in presenza di un catalizzatore o di un suo adatto precursore a base di Rh,  
Ru o Ir, avente stato di ossidazione 0, +1 o + 2, e contenente almeno un le-  
gando chirale enantiomericamente arricchito.

In una forma di realizzazione particolarmente preferita, il procedimento  
della presente invenzione comprende anche la conversione del composto di  
formula (II) così ottenuto, in cui Y, W e T non siano già OH, CH<sub>2</sub> e, rispetti-  
vamente, N(iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, in Tolterodina enantiomericamente arricchita  
nell'enantiomero desiderato.

Nella presente descrizione il termine "precursore" di un catalizzatore indica  
un composto che si trasforma nel catalizzatore desiderato in presenza di  
idrogeno.

L'idrogenazione enantioselettiva secondo la presente invenzione può



vantaggiosamente essere condotta in fase omogenea od in condizioni polifasiche quali, ad esempio, solido-liquido, liquido-liquido non miscibili.

Il catalizzatore e/o il suo precursore possono essere usati tal quali od immobilizzati su un adatto supporto inorganico od organico quale, ad esempio, la silice, eteropoliacidi/silice, eteropoliacidi/allumina, zeoliti, resine contenenti gruppi solfonici, fosfonici e simili.

Tipicamente, il rapporto molare fra il catalizzatore, od il suo precursore, ed il composto di formula (I) è compreso tra 1/10 ed 1/30.000. Preferibilmente, tale rapporto è compreso fra 1/10 e 1/10.000. Più preferibilmente ancora fra 1/100 e 1/5.000.

Tipici esempi di legandi chirali enantiomericamente arricchiti secondo la presente invenzione sono i legandi mono- e di-fosfinici, mono- e di-fosfitici, mono- e di-amminofosfinici, così come i legandi contenenti un gruppo monofosfinico ed un gruppo alcossi  $C_1-C_6$ , benzilossi, ossazolino, pirrolidino, piperidino, un gruppo  $NR_1R_2$ , dove  $R_1$  e  $R_2$ , uguali o diversi tra loro, sono un gruppo alchilico  $C_1-C_8$ , cicloalchilico  $C_3-C_8$  o benzilico, un gruppo  $NHCOR_3$  o  $NHSO_2R_3$  dove  $R_3$  è un gruppo alchilico  $C_1-C_8$ , fenilico o toлилico.

Se necessario, lo stato di valenza del metallo del catalizzatore secondo la presente invenzione è completato da almeno un co-legando ancillare.

Esempi di adatti catalizzatori secondo la presente invenzione sono:

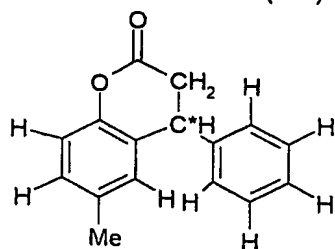
$Ru(TMBTP)(OCOCF_3)_2$ ;  $Ru(TMBTP)(p.cimene)_2$ ;  $Ru(TMBTP)(p.cimene)Cl_2$ ;  $Ru(BINAP)(OCOCF_3)_2$ ;  $Rh(COD)(Chiraphos)ClO_4$ ;  $Rh(NBD)(Chiraphos)ClO_4$ ; dove TMBTP indica 2,2',5,5'tetrametil,3,3'bis(difenilfosfino),4,4'bitiofene, BINAP indica 2,2'bis(difenilfosfino)1,1'binaftile, Chiraphos indica 2,3 bis(difenilfosfino)butano, COD indica cicloottadiene, NBD indica

norbornadiene.

Vantaggiosamente, l'idrogenazione enantioselettiva secondo la presente invenzione viene condotta ad una pressione di 1-100 bar e, preferibilmente, di 1-20 bar. Tipicamente, durante l'idrogenazione, la temperatura è di 20-100°C e, preferibilmente, di 20-60°C. In una forma di realizzazione preferita, l'idrogenazione viene condotta in presenza di un adatto solvente o di una adatta miscela di solventi. Tipici esempi di adatti solventi sono alcoli  $C_1-C_4$ , tetraidrofurano, cloruro di metilene, alchilaromatici  $C_1-C_4$  o alcani  $C_6-C_{10}$  e le loro miscele con acqua.

Nei composti di formula (I) W è preferibilmente un gruppo  $C=O$ ; X è, preferibilmente, OH od  $O^*M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra; Z è, preferibilmente, OH,  $N(iC_3H_7)_2$  od  $O^*M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra.

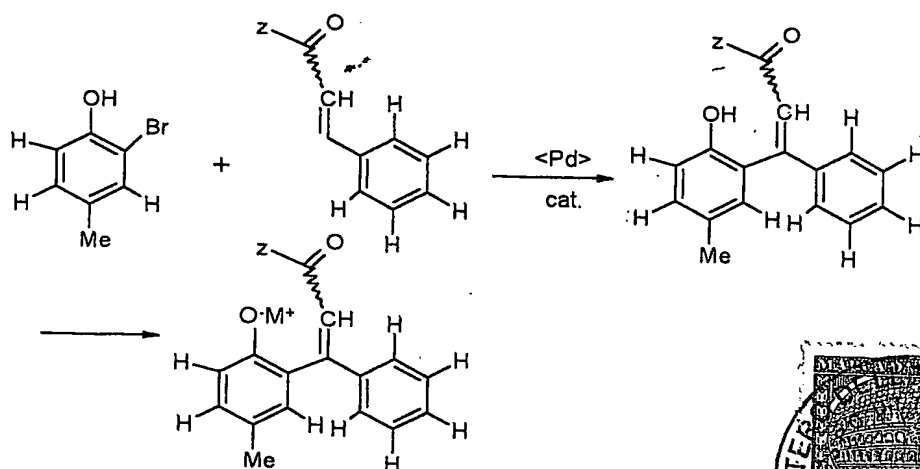
Nei composti di formula (II) W è preferibilmente un gruppo  $CH_2$  o  $C=O$ ; Y è, preferibilmente, OH o  $O^*M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra; T è OH,  $N(iC_3H_7)_2$  od  $O^*M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra. Un significato particolarmente preferito è quello in cui Y e T, insieme, rappresentano un atomo di ossigeno del lattone di formula (IIA)



(IIA)

I composti di formula (I) possono essere preparati mediante procedimenti analoghi a quelli noti per preparare prodotti simili. Ad esempio, quando X = OH o  $O^*M^+$ , W è un gruppo  $C=O$  e Z è un gruppo idrossi,  $O^*M^+$  alcossi o  $N(iC_3H_7)_2$ , una sintesi conveniente e con alte rese è quella indicata nello

schema Schema 1. Se del caso, essa è poi seguita da un trattamento con una adatta base come, ad esempio, un idrossido alcalino, ammoniacca od un idrossido di tetraalchilammonio, per salificare il gruppo acido ed il gruppo fenolico.



**Schema 1**



Quando il composto di formula (II) ottenuto dall'idrogenazione enantioselettiva è la Tolterodina ( $Y = OH$ ,  $W = CH_2$  e  $T = N(iC_3H_7)_2$ ) arricchita nell'enantiomero desiderato, essa viene isolata secondo tecniche note. Per esempio, mediante cristallizzazione frazionata di un suo sale quale, ad esempio, il tartrato, fino a raggiungere le specifiche farmaceutiche richieste.

Invece, quando esso non è la Tolterodina, il composto di formula (II) arricchito nell'enantiomero desiderato, viene facilmente convertito nella Tolterodina mediante tecniche note come, ad esempio, quelle descritte nei brevetti US-A-5 922 914, WO 01/49 649 ed EP-A-0 325 571 o mediante le tecniche descritte nei seguenti esempi.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare l'invenzione senza, tuttavia, limitarla in alcun modo.

### Esempio 1

#### 6-metil-4-fenil-cromen-2-one

(I;  $X + Z = O$ ;  $W = CO$ )

2-Bromo-4-metilfenolo (2,4 mL; 19,7 mmol),  $Et_4NCl$  (2,2 g; 13,3 mmol),  $Cy_2(Me)N$  (4,2 mL; 19,7 mmol) e  $Pd(OAc)_2$  (59 mg; 0,26 mmol) sono stati aggiunti sotto azoto a temperatura ambiente ad una soluzione di cinnamato di metile (2,1 g; 13,1 mmol) in dimetilacetammide (40 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 95°C per 48h, quindi raffreddata e filtrata su celite. La soluzione è stata diluita con  $Et_2O$  e lavata 3 volte con  $H_2O$ . La fase organica è stata anidrificata su  $Na_2SO_4$  ed il solvente evaporato sotto vuoto. La GC-MS ha mostrato una conversione del 94%.

Il grezzo di reazione è stato purificato mediante flash cromatografia ( $SiO_2$ , n-Esano: $Et_2O$  7:3) e le frazioni raccolte sono state cristallizzate da  $Et_2O$ /n-Esano a dare cristalli giallo pallido (2,4 g; 77% resa).

p.f. = 132-134°C.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,34 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6,36 (s, 1H, CH), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 3H);

$^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21,17; 115,43; 117,30; 118,917; 126,93; 128,662; 129,09; 129,82; 133,15; 134,11; 135,62; 152,55; 155,86; 161,24.

### Esempio 2

#### 6-metil-4-fenil-croman-2-one (IIA)

Un cilindro di vetro messo in autoclave di acciaio è stato caricato con il composto 6-metil-4-fenil-cromen-2-one (1 g; 4,2 mmol),  $[Rh(COD)Cl]_2$  (104,5 mg; 0,2 mmol), (S,S)-Chiraphos (180,8 mg; 0,4 mmol),  $CH_3OH$  (10 mL) e NaOH 4N (2,1 mL), quindi è stato fatto il vuoto e l'autoclave è stata pressu-

rizzata a 12 bar con  $H_2$ . La miscela di reazione è stata agitata a  $50^\circ C$  per 24h, quindi raffreddata a temperatura ambiente e il gas è stato eliminato. Il solvente è stato allontanato al rotavapor e il grezzo, ripreso con  $H_2O$ , è stato lavato con  $CH_2Cl_2$  (2 x 30 mL), la fase acquosa è stata quindi acidificata con HCl 6N fino a pH = 1-2 e poi estratta con  $CH_2Cl_2$  (30 mL x 3). Le fasi organiche sono state riunite e anidrificate su  $Na_2SO_4$ , filtrate su celite ed il solvente è stato evaporato a pressione ridotta.

La GC del grezzo (colonna DetTBuSi/CDX 25m, gas di trasporto  $N_2$ , T iniziale =  $100^\circ C$ , tempo di isoterma iniziale = 1, velocità di riscaldamento = 2, T finale =  $200^\circ C$ , tempo di isoterma finale = 10, flusso 2, pressione  $N_2$  = 30 psi) ha mostrato che la conversione era stata del 96% e l'e.e. = 80% arricchito nell'enantiomero a tempo di ritenzione più basso a cui è stata attribuita la configurazione assoluta (S) [tempo di ritenzione enantiomero (S) = 46,12 min., tempo di ritenzione enantiomero (R) = 48,55 min.; tempo di ritenzione del 6-metil-4-fenil-cromen-2-one = 53,05 min.]. L' $^1H$  NMR in  $CDCl_3$  del grezzo mostrava che il prodotto era una miscela di (IIA) e del corrispondente prodotto non ciclizzato (II; Y = T = OH e W = CO) in rapporto 1 : 6, circa, e che nel tempo la forma aperta ciclizza spontaneamente e che tale ciclizzazione è completa operando a riflusso per 4h in toluene in presenza di quantità catalitiche di acido pTsOH.

Il 6-metil-4-fenil-croman-2-one (IIA) grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash ( $SiO_2$ , esano:Et<sub>2</sub>O 7:3) a dare 850 mg di un solido bianco (resa: 84%). Sciogliendo il prodotto a caldo in  $CH_3OH$  e raffreddando sono stati ottenuti 170 mg (resa: 20%) di aghi bianchi di prodotto (S) (IIA) avente e.e. > 99% [tempo di ritenzione = 46,12 min], come determinato da analisi

GC;  $[\alpha]_D^{20} = -2,8$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,44$ ), p.f. = 103-105°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400Mz),  $\delta$  2,26 (s, 3H); 2,99 (dd,  $J=6,4$ , 16,4 Hz, 1H); 3,06 (dd,  $J=6,4$ , 16,4 Hz, 1H); 4,30 (t,  $J=6,4$  Hz, 1H); 6,78 (bs, 1H); 7,00-7,18 (m, 4H); 7,28-7,38 (m, 3H);

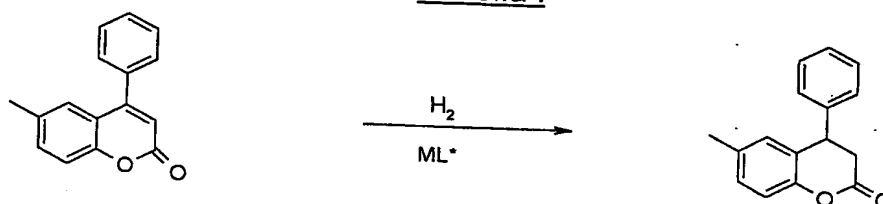
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100,57 MHz),  $\delta$  21,24; 37,56; 41,14; 117,07; 125,52; 127,73; 127,81; 129,31; 129,50; 134,51; 140,68; 140,78; 167,98.

### Esempi 3-7

#### 6-metil-4-fenil-croman-2-one (IIA)

Operando come nell'Esempio 2 ma con catalizzatori e con rapporti molari substrato/catalizzatore diversi si sono ottenuti i risultati riportati in Tabella I. L'enantiomero prevalente aveva la configurazione assoluta (S).

Tabella I



$\text{ML}^*$	S/C	T	P	t	conversione%	ee (%)
$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2(\text{S,S})\text{Chiraphos}$	200/1	50°C	12bar	24h	70%	80%
	2000/1	50°C	12bar	24h	36%	80%
$[\text{Rh}(\text{nbd})\text{BF}_4](\text{S,S})\text{Chiraphos}$	1000/1	50°C	12bar	24h	11%	20%
$[\text{Ru}(\text{II})-(\text{S})-(\text{-})\text{-BINAP}(\text{OAc})_2]$	100/1	50°C	12bar	24h	22%	44%
$[\text{Ru}(\text{TFA})_2(\text{+})\text{-TMBTP}]$	100/1	50°C	12bar	24h	96%	80%

### Esempio 8

#### 6-metil-4-fenil-croman-2-one (IIA)

Operando come nell'Esempio 2 ma con il catalizzatore  $[\text{Ru}(\text{TFA})_2(\text{-})]$

TMBTP] con un rapporto molare substrato/catalizzatore di 100/1 è stata ottenuta, dopo purificazione cromatografica, una resa dell'87% ed un e.e. dell'81%. L'enantiomero prevalente aveva la configurazione assoluta (R).

#### Esempio 9

(S)-Tolterodina (formula T')

Operando analogamente a quanto descritto nel brevetto US-A- 5 922 914, una soluzione di 100 mg (0,42 mmol) di (IIA), avente  $[\alpha]_D^{20} = -2,8$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1,44$ ) e preparato secondo il precedente Esempio 2, in toluene anidro (3mL), è stata posta in un pallone da 100 mL a due colli precedentemente sfiammato. In questa soluzione è stata gocciolata, sotto  $\text{N}_2$  e a  $-25^\circ\text{C}$ , una soluzione di DIBAL 1M in toluene (440 $\mu\text{L}$ , 0,44 mmol).

La reazione è stata seguita mediante GC-MS ed è stata spenta con 3mL di acetato di etile a  $-25^\circ\text{C}$  dopo 5h, quando la GC-MS evidenziava la formazione di 6-metil-4-fenil-croman-2-olo all'89%, insieme a prodotto di partenza non reagito (7%) e ad un prodotto di ulteriore riduzione [3-fenil-3(2'idrossi,5'metil)fenil-propan-1-olo] (4%). Sono stati aggiunti 3mL di una soluzione di acido citrico al 23%. La soluzione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. La fase organica è stata separata e lavata con  $\text{H}_2\text{O}$ , anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrata e il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta.

Il prodotto grezzo così ottenuto è stato messo in un cilindro di vetro in autoclave. Sono stati aggiunti  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 mL), Pd/C 5% (20 mg),  $(\text{Pr}^i)_2\text{NH}$  (147  $\mu\text{L}$ , 1,05 mmol) e  $\text{H}_2$  a 5 atmosfere. La reazione è stata protratta per 12h a  $48^\circ\text{C}$ . La temperatura è stata riportata a temperatura ambiente e l'autoclave è stata depressurizzata eliminando il gas. Dopo filtrazione del catalizzatore



su celite, è stata effettuata una analisi GC-MS che ha rivelato 6-metil-4-fenil-croman-2-olo (2%), (IIA) 5%, [3-fenil-3(2'idrossi,5'metil)fenil-propan-1-olo] (16%), e (S)-Tolterodina (77%). Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su SiO<sub>2</sub> (Esano:EtOAc(7:3)/Et<sub>3</sub>N 98:2) a dare un olio incolore (100mg; 73%);  $[\alpha]_D^{20} = -23$  (c = 1,5; CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400Mz),  $\delta$  0,97 (d, J=2 Hz, 3H); 0,99 (d, J=2 Hz, 3H); 2,1-2,2 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,39-2,45 (m, 2H); 3,02 (m, 1H); 4,32 (t, J=7,6 Hz); 6,63 (d, J=7,8 Hz, 1H); 6,78 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H); 6,90 (d, J=2,3, 1H); 7,09-7,31 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100,57 MHz),  $\delta$  20,32; 20,79; 37,48; 42,73; 45,95; 48,79; 116,26; 126,81; 128,27; 129,11; 129,24; 129,41; 132,47; 164,38; 153,74.

#### Esempio 10

##### (S)-Tolterodina D-tartrato

Ad una soluzione di (S)-Tolterodina (75 mg; 0,23 mmol), preparata secondo il precedente Esempio 9, in EtOH (5mL), è stato aggiunto acido D-tartarico (34,5 mg; 0,23mmol). La miscela così ottenuta è stata scaldata a circa 50°C, filtrata a caldo per eliminare una lieve torbidità e, quindi, concentrata a secco a pressione ridotta a dare un solido bianco.

p.f. = 205-207°C;  $[\alpha]_D^{25} = -37$  (c = 1, CH<sub>3</sub>OH).

#### Esempio 11

##### (R)-Tolterodina L-tartrato

Operando in modo analogo a quanto descritto nel precedente Esempio 9 ma partendo da un campione di (R)-6-metil-4-fenil-croman-2-one avente e.e. 81%, ottenuto secondo il precedente Esempio 8, è stata ottenuta (R)-Tolte-

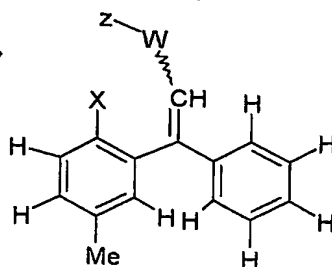


rodina (T) con resa del 70%.

Il corrispondente sale con acido L-tartarico, preparato e tirato a secco, aveva  $[\alpha]_D^{25} = +29,1$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

# RIVENDICAZIONI

1. Un procedimento per preparare un composto di formula (II) enantiomericamente arricchito, caratterizzato dal fatto di comprendere l'idrogenazione enantioselettiva di un composto di formula generale (I):



(I)

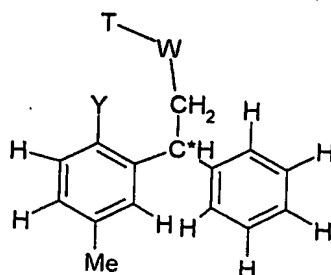
dove

W è un gruppo  $\text{CH}_2$  od un gruppo  $\text{C=O}$ ;

X è un gruppo idrossi, alcossi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , benzilossi, acilossi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , O-tetraidropiranile, O-tetraidrofurile, un gruppo  $\text{O}^-\text{M}^+$  in cui  $\text{M}^+$  è un catione di un metallo alcalino od un catione  $\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3$  dove  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$ , uguali o diversi tra loro, sono un gruppo alchilico  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalchilico  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o benzilico;

Z, quando W è  $\text{CH}_2$ , è un gruppo idrossi mentre, quando W è  $\text{C=O}$ , è un gruppo idrossi, alcossi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , benzilossi,  $\text{N}(\text{iC}_3\text{H}_7)_2$ , un gruppo  $\text{O}^-\text{M}^+$  in cui  $\text{M}^+$  è un catione di un metallo alcalino od un catione  $\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3$  dove  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  ed  $\text{R}_3$ , uguali o diversi tra loro, sono un gruppo alchilico  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalchilico  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o benzilico;

a dare un composto di formula generale (II):



(11)

dove

W ha i significati indicati più sopra;

Y ha gli stessi significati indicati più sopra per X;

T ha gli stessi significati indicati più sopra per Z; oppure quando W è C=O

Y e T, insieme, sono un atomo di ossigeno; e

C\* indica l'atomo di carbonio chirale enantiomericamente arricchito;  
in presenza di un catalizzatore o di un suo adatto precursore a base di  
Rh, Ru o Ir, avente stato di ossidazione 0, +1 o + 2, e contenente almeno  
un legando chirale enantiomericamente arricchito.

2. Un procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (II) in cui Y, W e T non sono OH, CH<sub>2</sub> e, rispettivamente, N(iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, viene convertito in Tolterodina enantiomericamente arricchita nell'enantiomero desiderato.
3. Un procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto di essere condotto in fase omogenea od in condizioni polifasiche.
4. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dal fatto che il catalizzatore ed il suo catalizzatore sono usati tal quali od immobilizzati su un adatto supporto inorganico od organico.
5. Un procedimento secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto



che il supporto è scelto dal gruppo comprendente silice, eteropoliacidi/silice, eteropoliacidi/allumina, zeoliti, resine contenenti gruppi solfonici e fosfonici.

6. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione da 1 a 5, caratterizzato dal fatto che il rapporto molare fra il catalizzatore, od il suo precursore, ed il composto di formula (I) è compreso tra 1/10 ed 1/30.000.
7. Un procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detto rapporto è compreso fra 1/10 e 1/10.000.
8. Un procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detto rapporto è compreso fra 1/100 e 1/5.000.
9. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione da 1 a 8, caratterizzato dal fatto che il legando chirale enantiomericamente arricchito è scelto dal gruppo comprendente legandi mono- e difosfinici, mono- e di-fosfitici, mono- e di-amminofosfinici, così come i legandi contenenti un gruppo monofosfinico ed un gruppo alcossi  $C_1-C_6$ , benzilossi, ossazolino, pirrolidino, piperidino, un gruppo  $NR_1R_2$ , dove  $R_1$  e  $R_2$ , uguali o diversi tra loro, sono un gruppo alchilico  $C_1-C_8$ , cicloalchilico  $C_3-C_8$  o benzilico, un gruppo  $NHCOR_3$  o  $NHSO_2R_3$  dove  $R_3$  è un gruppo alchilico  $C_1-C_8$ , fenilico o toлилico.
10. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione da 1 a 9, caratterizzato dal fatto che, se necessario, lo stato di valenza del metallo del catalizzatore è completato da almeno un co-legando ancillare.
11. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione

da 1 a 10, caratterizzato dal fatto che il catalizzatore è scelto dal gruppo comprendente  $\text{Ru}(\text{TMBTP})(\text{OCOCF}_3)_2$ ;  $\text{Ru}(\text{TMBTP})(\text{p. cimene})\text{I}_2$ ;  $\text{Ru}(\text{TMBTP})(\text{p.cimene})\text{Cl}_2$ ;  $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOCF}_3)_2$ ;  $\text{Rh}(\text{COD})(\text{Chiraphos})\text{ClO}_4$ ;  $\text{Rh}(\text{NBD})(\text{Chiraphos})\text{ClO}_4$ ; dove TMBTP indica 2,2',5,5'tetrametil,3,3'bis(difenilfosfino),4,4'bitiofene, BINAP indica 2,2'bis(difenilfosfino)1,1'binaftile, Chiraphos indica 2,3 bis(difenilfosfino)butano, COD indica cicloottadiene, NBD indica norbornadiene.

12. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione da 1 a 11, caratterizzato dal fatto che l'idrogenazione enantioselettiva viene condotta ad una pressione di 1-100 bar.
13. Un procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che detta pressione è di 1-20 bar.
14. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione da 1 a 13, caratterizzato dal fatto che l'idrogenazione enantioselettiva viene condotta ad una temperatura di 20-100°C.
15. Un procedimento secondo la rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che detta temperatura è di 20-60°C.
16. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione da 1 a 15, caratterizzato dal fatto che l'idrogenazione enantioselettiva viene condotta in presenza di un solvente o di una miscela di solventi.
17. Un procedimento secondo la rivendicazione 16, caratterizzato dal fatto che il solvente è scelto dal gruppo comprendente alcoli  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , tetraidrofurano, cloruro di metilene, alchilaromatici  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcani  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  e le loro miscele con acqua.
18. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione

da 1 a 17, caratterizzato dal fatto che nel composto di formula (I)

W è un gruppo  $C=O$ ;

X è OH od  $O^{\cdot}M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra;

Z è OH,  $N(iC_3H_7)_2$  od  $O^{\cdot}M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra.

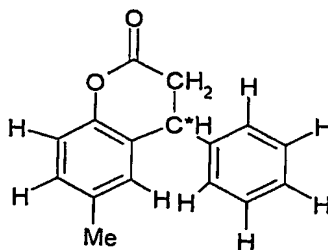
19. Un procedimento secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazione da 1 a 18, caratterizzato dal fatto che nel composto di formula (II)

W è un gruppo  $CH_2$  o  $C=O$ ;

Y è OH o  $O^{\cdot}M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra;


T è OH,  $N(iC_3H_7)_2$  od  $O^{\cdot}M^+$  in cui  $M^+$  ha i significati già visti più sopra.

20. Un procedimento secondo la rivendicazione 19, caratterizzato dal fatto che Y e T, insieme, rappresentano un atomo di ossigeno del lattone di formula (IIA)



(IIA)



  
Dr. Massimo Marchi